



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
CARRERA DE MEDICINA

“MUCOPOLISACARIDOSIS A PROPÓSITO DE UN CASO”

TRABAJO DE TITULACIÓN

TIPO: Análisis de casos

Presentado para optar al grado académico de:

MÉDICO GENERAL

AUTORA

MERCEDES ISABEL PAZMIÑO GUZMÁN

TUTOR

DOCTOR FAUSTO VINICIO MALDONADO CORONEL

RIOBAMBA-ECUADOR

2018

©2018, Mercedes Isabel Pazmiño Guzmán

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA

CARRERA DE MEDICINA

El Tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de investigación: Tipo Análisis de Casos, titulado “MUCOPOLISACARIDOSIS A PROPÓSITO DE UN CASO”, de responsabilidad de la señorita MERCEDES ISABEL PAZMIÑO GUZMÁN, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, quedando autorizada su presentación.

	FIRMA	FECHA
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	_____	_____
Doctor Fausto Maldonado Coronel		
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	_____	_____
Doctor Leonardo Camejo		
MIEMBRO ASESOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	_____	_____

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

CERTIFICACIÓN

EL TRIBUNAL DE TRABAJO DE TITULACIÓN CERTIFICA QUE:

El Trabajo de Titulación modalidad Proyectos de Investigación y Desarrollo, titulado “Mucopolisacaridosis, a propósito de un caso”, de responsabilidad de la señorita Mercedes Isabel Pazmiño Guzmán ha sido prolijamente revisado y se autoriza su presentación.

Tribunal:

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

FIRMA

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN**

FIRMA

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

FIRMA

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

FIRMA

Riobamba, 2018

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Yo, MERCEDES ISABEL PAZMIÑO GUZMÁN responsable de los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y resultados expuestos en el seguimiento del caso clínico con el tema:

“MUCOPOLISACARIDOSIS A PROPÓSITO DE UN CASO”.

AGRADECIMIENTO

En primera instancia agradezco a mi madre que es mi fortaleza y mi inspiración diaria, por el esfuerzo y dedicación que me ha brindado en el transcurso de mis estudios.

A mis hermanas por aportar grandes lotes de felicidad en mi vida y compartir momentos inolvidables.

A mi tutor Doctor Armel Hernández que, con su invaluable aporte y conocimientos, me ha dirigido durante la realización de mi caso clínico.

TABLA DE CONTENIDO

	Páginas
RESUMEN.....	ix
ABSTRAC.....	x
INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Definición	2
1.1.1 Clasificación	2
1.2 Desórdenes de almacenamiento lisosomal	3
1.3 Mucopolisacaridosis (MCPs)	4
1.4 Patogenia	5
1.5 Clasificación y presentación clínica.....	6
1.5.1 Mucopolisacaridosis (MCPs) tipo I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie).....	6
1.5.3 Mucopolisacaridosis tipo II (Síndrome de Hunter).....	10
1.5.4 Mucopolisacaridosis tipo III (Síndrome de Sanfilippo).....	12
1.5.6 Mucopolisacaridosis tipo IV (Síndrome de Morquio).....	12
1.5.7 Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy).....	12
1.5.8 Mucopolisacaridosis tipo VII (Síndrome de Sly).....	13
1.5.9 Mucopolisacaridosis tipo IX (Síndrome de Natowicz).....	13
1.6 Diagnóstico	14
1.6.1 Determinación de glucosaminoglicanos urinarios y enzimología.....	14
1.6.2 Enzimas	15
1.7 Diagnóstico prenatal.....	16
1.7 Tratamiento.....	16
1.9 Tratamiento de soporte basado en la clínica.....	17
1.10 Tratamiento específico de la enfermedad	17
2 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO	20
3 EVOLUCIÓN DEL PACIENTE POR CONSULTA EXTERNA	23
4 DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES	26
PERSPECTIVA DEL PACIENTE.....	27
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Clasificación de los errores innatos del metabolismo.....	2
Tabla 2-1: Clasificación de las mucopolisacaridosis	13
Tabla 3-1: Diagnóstico de tipos mucopolisacaridosis.....	15

ÍNDICE DE FIGURAS

Anexo A. fenotipo de mucopolisacaridosis tipo ii (síndrome de hunter)

Anexo B. diagnóstico: Determinación enzimática

Anexo C. Electrocardiograma

Anexo E. Ecocardiograma

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de titulación fue realizar el estudio del caso clínico de un paciente de 26 años diagnosticado de mucopolisacaridosis tipo II a los tres años, con evolución natural de su enfermedad por no contar con tratamiento sustitutivo. Acude a consulta del servicio de Medicina Interna por presentar disnea de empeoramiento progresivo y crisis recurrentes de sibilancias que no responden al tratamiento broncodilatador. Se valora por el servicio de Cardiología donde a través de ecocardiografía se le diagnostica de una insuficiencia mitral severa e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. La mucopolisacaridosis es una enfermedad progresiva, debilitante, con afectación multiorgánica y sistémica, el diagnóstico oportuno modifica positivamente la historia natural de la enfermedad, su tratamiento es sintomático y etiológico.

Palabras clave: <TECNOLOGÍA Y CIENCIAS MÉDICAS>, <MEDICINA>, <MUCOPOLISACARIDOSIS II>. <ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO>, <GLICOSAMINOGLICANOS>.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo son un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos, que se presentan por la ausencia o anormalidad de una enzima o cofactor, provocando la ausencia o acumulación de metabolitos específicos, son de herencia autosómica recesiva la mayoría (A. & Giugliani, 2015; Clarke et al., 2017; Deodato et al., 2007).

Las mucopolisacaridoses pertenecen a los errores innatos del metabolismo, son entidades bien conocidas en el tipo genérico de enfermedades “raras” cuya incidencia individual a nivel mundial es poco común. En general la prevalencia es de 1.04 a 4.8/100.000 nacimientos varían según el país, la región o el origen étnico(Khan et al., 2017).

En Estados Unidos se reporta una prevalencia de 1.2/100.000 nacimientos, en Japón 1.53/100000 nacimientos, en Suiza 1.56/100.000 nacimientos. También se encuentran reportes de prevalencia en Latinoamérica reportándose en Brasil una prevalencia de 1.08/100.000 nacimientos(Khan et al., 2017).

En Ecuador no existen estudios de su prevalencia en la población. Según datos no publicados, en la provincia de Pastaza se encuentran registrados 19 casos de pacientes con el diagnóstico de mucopolisacaridoses, tipo IV 18 pacientes y tipo I 1 paciente, los cuales no reciben terapia de reemplazo enzimático, por lo que el adecuado conocimiento de este grupo de enfermedades, su evolución y posibles complicaciones son de vital importancia para los profesionales de la salud en nuestro país.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

1.1 Definición

Los errores innatos del metabolismo son un amplio grupo de enfermedades raras, de origen genético, que resultan como defecto o ausencia de una enzima o una proteína de transporte de una vía metabólica, causando acumulación de sustratos y deficiencia de productos (El-Hattab, 2015; Saudubray & Garcia-Cazorla, 2018).

Su incidencia individualmente es rara, sin embargo, colectiva puede llegar a ser frecuente en la población, presentándose en 1 de cada 1000 nacimientos, se han identificado 500 tipos aproximadamente de los cuales el 25% se manifiesta en el período neonatal (A. & Giugliani, 2015; El-Hattab, 2015; Khan et al., 2017).

1.1.1 Clasificación

De acuerdo con su fisiopatología, se clasifican en 3 grupos (Saudubray & Garcia-Cazorla, 2018):

Tabla 1-1: Clasificación de los errores innatos del metabolismo

Desórdenes del Metabolismo Intermedio
Transporte y metabolismo de aminoácidos
Oxidación y cetogénesis de ácidos grasos
Transporte y metabolismo de carbohidratos
Relacionados con las vitaminas (cobalamina, folatos)
Metabolismo de péptidos
Metabolismo de minerales
Metabolismo de energía mitocondrial
Desórdenes de biosíntesis y destrucción de moléculas complejas
Metabolismo de purinas y pirimidinas
Almacenamiento lisosomal
Peroxisomas
Metabolismo isoprenoide y del esteroles
Metabolismo del ácido biliar y hemo

Glicosilación
Metabolismo de lipoproteínas
Desórdenes del metabolismo de neurotransmisores
Metabolismo de serina y glicina
Metabolismo de la pterina y aminas biogénicas
Metabolismo de gamma aminobutirato

Fuente: (Saudubray & Garcia-Cazorla, 2018)

1.2 Desórdenes de almacenamiento lisosomal

Los lisosomas son orgánulos citoplasmáticos, que contienen enzimas responsables de la degradación de una variedad de compuestos que incluyen: mucopolisacáridos, esfingolípidos y glicoproteínas; además participan en una amplia variedad de funciones celulares, incluida la señalización celular, presentación de antígenos, inmunidad innata y adaptativa, remodelación de la membrana, homeostasis del colesterol, apoptosis y función sináptica (Matern et al., 2015). La actividad enzimática deficiente conduce a la acumulación progresiva de material parcialmente degradado en el mismo citoplasma, distensión, disfunción y muerte celular y en ocasiones falla de transporte activo de moléculas pequeñas de los lisosomas, dando lugar a una enfermedad progresiva y sistémica que afecta comúnmente a múltiples órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso central, este efecto ha sido denominado hipótesis de la citotoxicidad (Fiorenza et al., 2018).

Los trastornos de almacenamiento lisosomal se dividen de acuerdo con la naturaleza bioquímica del material de almacenamiento en 2 categorías principales: Esfingolipidosis y Mucopolisacaridosis.

1.2.1 Esfingolipidosis

Son desórdenes de tipo autosómico recesivo, los esfingolípidos son componentes esenciales de la vaina de mielina y del tejido neuronal, defectos en su degradación causan neurodegeneración progresiva, epilepsia, neuropatía periférica, síntomas extrapiramidales y las características manchas rojo cereza retinianas (Matern et al., 2015).

Pertenecen a este grupo: La enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Fabry, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática (Bellettato et al., 2018).

1.3 Mucopolisacaridosis (MCPs)

Son un grupo heterogéneo de trastornos causados por la ausencia o disfunción de enzimas lisosomales implicadas en la degradación de mucopolisacáridos, también denominados glucosaminoglicanos, que son productos de degradación de proteoglucanos (Chalès & Guggenbuhl, 2017; Cimaz & La Torre, 2014), son polisacáridos grandes lineales no ramificados, que consisten en unidades repetidas de disacáridos, que contienen aminoazúcares y ácidos urónicos, son consideradas moléculas biológicamente activas implicadas en vías múltiples críticas celulares y tisulares, como transducción de señales y modulación de interferencia entre células (Muenzer, 2011).

Se han identificado 5 tipos de mucopolisacáridos (Noh & Lee, 2014):

- Heparán sulfato: constituyente ubicuo de las glucoproteínas y la membrana basal.
- Dermatan sulfato: Se encuentra típicamente en el tejido conectivo y piel, hueso, cartílago, tendones, órganos internos, vasos sanguíneos, córnea.
- Queratán sulfato: Componente de hueso, cartílago y córnea.
- Condroitín sulfato: Unido a proteínas como parte de proteoglicanos.

Y ácido hialurónico, que constituyen componentes esenciales de la matriz extracelular, su acumulación celular progresiva es en diversos órganos y tejidos, incluidos arterias, esqueleto, ojos, articulaciones, orejas, piel, dientes, sistema respiratorio, hígado, bazo, SNC, sangre, médula ósea, la neurodegeneración se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad, se excretan constantemente en la orina, sangre y líquido cefalorraquídeo (Saudubray & Garcia-Cazorla, 2018). El tipo de mucopolisacárido acumulado influye en la expresión de la enfermedad y la clasificación de este tipo de trastornos es basado en la deficiencia de una enzima específica.

Las MCPs son en su mayoría autosómicos recesivos, excepto la enfermedad de Hunter que es ligada al cromosoma X, que afecta principalmente a pacientes masculinos.

1.4 Patogenia

Se requieren 10 enzimas diferentes para la degradación gradual de glucosaminoglicanos(Mitrovic, Gouze, Gossec, Schaevebeke, & Fautrel, 2017): 4 glucosidasas, 5 sulfatasas y 1 transferasa no hidrolítica. Las mutaciones heterocigotas, homocigotas o compuestas de genes que codifican enzimas lisosómicas conducen a la deficiencia de enzimas, provocando la acumulación de mucopolisacáridos iniciándose una cascada que implica deficiencias bioquímicas secundarias adicionales, disfunción celular, deterioro de la función de autofagia y reciclaje de la célula, y acumulación de proteínas tóxicas adicionales dentro y fuera del lisosoma que da como resultado la disfunción del aparato de Golgi, retículo endoplasmático, mitocondrias, causan efectos metabólicos e inflamatorios en todos los tejidos afectados. En particular el sistema esquelético e inmunológico comparten moléculas reguladoras como citoquinas, receptores, proteínas adaptadoras, factores de transcripción y transductores de señales que actúan tanto sobre osteoblastos y osteoclastos(Matern et al., 2015).

La matriz extracelular juega un papel fundamental en la pared del corazón y la homeostasis valvular, la elastina y colágeno son los principales compuestos en la matriz extracelular cardíaca, y desempeñan un papel fundamental en la función biomecánica y fisiológica del corazón, aorta y válvulas cardíacas(Gonzalez et al., 2018).

Aunque la proporción de elastina y colágeno varía en estos tejidos, la distribución y función de las proteínas en el tejido conectivo son importantes para la integridad estructural y función. El desequilibrio en la renovación de proteínas de matriz extracelular del miocardio y la vasculatura puede conducir a cambios cardiovasculares como estenosis, hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca. Estos cambios son atribuidos a la falta de control de las enzimas proteolíticas que degradan los principales componentes de la matriz extracelular.

En el 60-90% de individuos se encuentra engrosamiento nodular de la válvula mitral y con menor frecuencia de la válvula aórtica(Rivera Vega, García Vidaña, Pacheco Cuéllar, & Cuevas-Covarrubias, 2017) por acumulación anormal de glucosaminoglicanos en las válvulas cardíacas(John, Hunter, & Swanton, 1990), presentan regurgitación aórtica y mitral. Presentan

agradamiento del corazón, disfunción de las válvulas cardíacas, rigidez valvular, dilatación aórtica(Gonzalez et al., 2018).

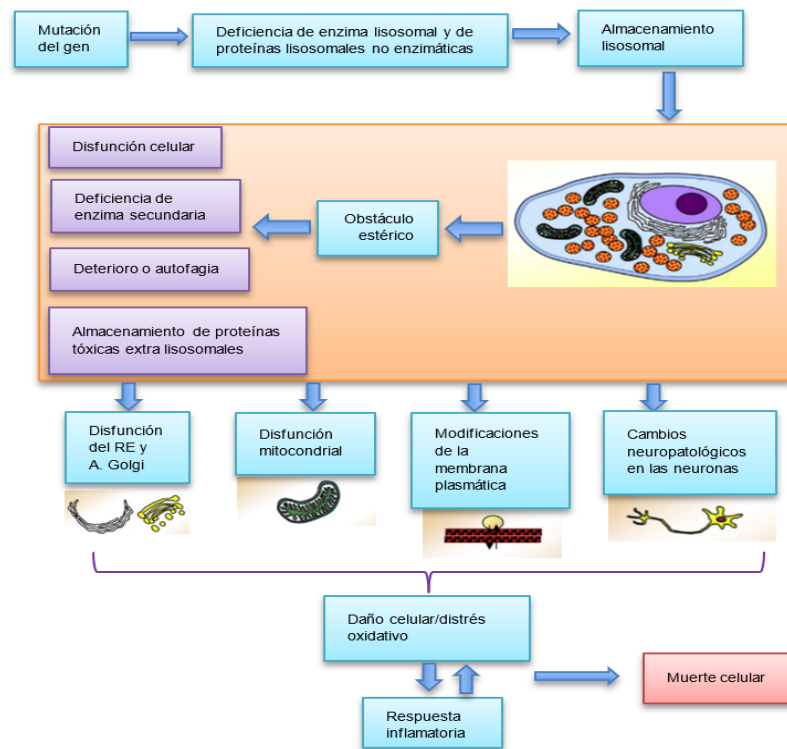


Figura 1-1: Hipótesis de la citotoxicidad de almacenamiento lisosomal

Fuente:(Bellettato et al., 2018)

Realizado por: Isabel Pazmiño, 2018

1.5 Clasificación y presentación clínica

1.5.1 Mucopolisacaridosis (MCPs) tipo I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)

1.5.1.1 MCPs tipo I Síndrome de Hurler

La MCPs tipo I es causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-L-iduronidasa, que se requiere para la degradación de heparán sulfato y dermatán sulfato(Feillet, Wiedemann, Jeannesson, Jaussaud, & Journeau, 2016), su acumulación causa disfunción multiorgánica progresiva.

Su incidencia es de 1-3 en 100000 nacimientos(Kiely, Kohler, Coletti, Poe, & Escolar, 2017).

Se manifiestan desde el nacimiento o a partir de los primeros meses de vida, el cuadro clínico característico comprende una organomegalia evolutiva, importante afectación neurológica, disostosis múltiple y dismorfias.

La mortalidad en el síndrome de Hurler es elevada, la edad máxima de vida son los 10 años.

Dismorfia: Poco evidente al nacer, se vuelve grave con el tiempo por sobrecarga, a partir del año de vida los rasgos faciales son toscos, los labios, las orejas, las encías y lengua son gruesas, puente nasal amplio, cara media aplanada, las narinas son abiertas hacia adelante y anchas, el cabello es grueso y lacio, las cejas enmarañadas(Alonzo-Rojo, García-Ortiz, Ortiz-Aranda, Gallegos-Arreola, & Figuera-Villanueva, 2017).

Sobrecarga visceral: Existe hepatomegalia, esplenomegalia, debido a la protrusión abdominal y a la hipotonía muscular son frecuentes las hernias abdominales e inguinales, hiperplasia gingival y obstrucción de las vías aéreas superiores(Suarez-Guerrero, Gómez Higuera, Arias Flórez, & Contreras-García, 2016).

Disostosis múltiple: Son características las lesiones óseas, la rigidez articular evolutiva por infiltración sinoviocapsular, deformación marcada de superficies articulares de hombros, codos, caderas y dedos que generalmente se encuentran flexionados en garra, pectus excavatum, pectus carinatum, los cuerpos de las vértebras lumbares y últimas dorsales se encuentran aplanados, que causa una cifosis toracolumbar, cifosis dorsal “deformación de Gibbus”(Chan et al., 2014), las costillas están ensanchadas, las diáfisis de huesos largos son anchas y cortas y sus epífisis mal desarrolladas, el cráneo aumentado de tamaño, escafocéfalo, es frecuente el desarrollo de síndrome de túnel carpiano(Mitrovic et al., 2017), con atrofia importante del nervio mediano y la característica mano en garra, displasia odontoidea y subluxación entre C1 y C2 que pueden llegar a comprimir el cordón y muerte súbita.

Desarrollo del crecimiento: Durante el primer año de vida el crecimiento es normal, a partir de los 12-18 meses se detiene el desarrollo estatural, en formas graves no superan los 110 centímetros.

El perímetro cefálico se encuentra sobre el percentil 50 y 90, notable crecimiento a partir de los 9 meses, debido a craneosinostosis(Oussoren et al., 2018), hiperostosis del cráneo o hidrocefalia(Clarke et al., 2017; Kuiper, Meijer, Langereis, & Wijburg, 2018).

Órganos de los sentidos: Se desarrollan opacidades corneales por cambios estructurales en el estroma corneal, incluidas anomalías del tamaño y disposición de las fibrillas de colágeno(Alonzo-Rojo et al., 2017), retinopatía que no mejora con tratamiento, glaucoma, compresión del nervio óptico.

Sordera de tipo mixta, con limitación de la capacidad verbal, otitis media recurrente.

Afectación neurológica: Común en el síndrome de Hurler, la función cognitiva se encuentra conservada durante el primer año de vida, el deterioro mental es evidente a partir de los 2 años y su coeficiente intelectual no supera los 4 años(Johnson, Dajnoki, & Bodamer, 2015).

Pueden presentar síndrome piramidal por compresión de medular debido a estrechez del conducto vertebral y del foramen magnum, y por engrosamiento de la duramadre, la hidrocefalia se desarrolla por infiltración de las meninges, también pueden presentar trastornos del comportamiento como miedo, ansiedad, nerviosismo(Coppa et al., 2015).

Afectación motora: La función motora también es afectada, presentan dificultad para caminar de manera independiente hasta los 16 meses(Chalès & Guggenbuhl, 2017).

Afectación digestiva: Son habituales los trastornos de motilidad intestinal como diarrea y estreñimiento, dificultad al alimentarse durante el período neonatal, reflejo de succión disminuido, macroglosia, anormalidades del paladar, hiperplasia gingival(Parini et al., 2017).

Manifestaciones somáticas:

Respiratorias: Dificultad respiratoria después del nacimiento, obstrucción frecuente de la vía aérea, inflamación e infección recurrente de las adenoides debido a la acumulación de glucosaminoglicanos en estos tejidos, infecciones recurrentes a partir de los 6 meses a 2 años de edad con secreción nasal crónica, respiración ruidosa o ronquidos, laringomalacia, congestión nasal, apnea del sueño(Mitrovic et al., 2017).

Cardiovasculares: Se hacen aparentes a partir del nacimiento a los 5 años, fibroelastosis, regurgitación valvular, insuficiencia y engrosamiento valvular, la válvula mitral es la más afectada seguida de la tricúspide y la aórtica, que llevan a insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular, foramen oval permeable, ductus arterioso persistente, derrame pericárdico, defectos del tabique ventricular, dilatación de las aurículas, defectos septales(Johnson et al., 2015; Suarez-Guerrero et al., 2016). El almacenamiento irregular de glucosaminoglicanos en vasos sanguíneos causa un estrechamiento irregular y difuso de las arterias coronarias y lesiones irregulares de la aorta, como rigidez y dilatación.

1.5.2.1 MCPs tipo I o Síndrome de Hurler-Scheie

Es una forma de gravedad intermedia, con una incidencia de 1 por 115000 nacimientos, por lo general se diagnostican a partir de los 2 a 6 años de vida(Khan et al., 2017). La esperanza de vida es hasta la segunda década de vida, generalmente mueren por afectación cardíaca o insuficiencia respiratoria.

Hurler-Scheie es grave, pero su progreso es menos rápido que el síndrome de Hurler. El desarrollo cognitivo e intelectual está conservado. Presentan afecciones articulares principalmente rigidez articular(Muenzer, 2011), aumento de la mucosidad e infecciones del tracto respiratorio, hernias inguinales por visceromegalia, opacidad corneal infrecuente.

Los rasgos faciales que incluyen una mandíbula pequeña son menos toscos que el síndrome de Hurler, las contracturas del tendón de Aquiles conducen a caminar con los dedos de los pies, la valvulopatía cardíaca progresiva causa regurgitación aórtica y mitral grave.

Pueden desarrollar cifoescoliosis, espondilolistesis, a menudo puede haber compresión medular cervical por engrosamiento de las meninges. Tienen un desarrollo puberal normal, aunque puede retrasarse en ciertos casos(Mitrovic et al., 2017).

1.5.2.2 MCPs tipo I o Síndrome de Scheie:

Su incidencia es menos de 1 por 500000 nacimientos.

Es la forma menos grave de mucopolisacaridosis tipo I, el diagnóstico puede ser tardío, a partir de los 5 años o incluso en la adolescencia, la esperanza de vida es semejante a la población general(Suarez-Guerrero et al., 2016).

Las afecciones más frecuentes son: la rigidez y dolor articular que llegan a ser debilitantes, valvulopatía cardíaca progresiva, opacidad corneal, compresión del nervio óptico, ceguera, síndrome del túnel carpiano, afectación vascular y compresión medular(Alonzo-Rojo et al., 2017), no existe afectación neurológica y el desarrollo intelectual es normal, el desarrollo puberal es normal y la estatura definitiva puede llegar hasta los 150 centímetros.

1.5.3 Mucopolisacaridosis tipo II (Síndrome de Hunter)

Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, que afecta en mayor proporción a hombres que mujeres, caracterizado por la deficiencia de enzima iduronato-2-sulfatasa, que da como resultado la acumulación de los glucosaminoglicanos heparán sulfato y dermatán sulfato en múltiples órganos y tejidos que favorecen la falla multiorgánica y sistémica(Burton & Giugliani, 2012; González-Gutiérrez-Solana et al., 2018).

Es causada por mutaciones en el gen IDS localizado en el cromosoma Xq28.

Tiene una incidencia aproximada de 1:1100000 y 132.500 nacidos vivos(Martínez-Quintana & Rodríguez-González, 2013, p. 374).

Clínica

Las manifestaciones clínicas son similares a la clínica encontrada en la mucopolisacaridosis tipo I (Suarez-Guerrero et al., 2016), su presentación es heterogénea. Clasificada como subtipo atenuado o severo por la presencia o ausencia de retardo mental y alteraciones tempranas de la conducta (González-Gutiérrez-Solana et al., 2018), sin embargo, estos subtipos representan los extremos de un conjunto de manifestaciones clínicas.

Se manifiesta a partir de los 2-4 años. Presentan rasgos faciales toscos, macrocefalia, cabello grueso, macroglosia, amígdalas y adenoides hipertróficas, piel gruesa sobre todo en la región sacra, glúteos y miembros superiores, hirsutismo, dientes de forma irregular, hiperplasia gingival, hepatomegalia, esplenomegalia (Feillet et al., 2016), hernias abdominales e inguinales, disostosis múltiple, cifosis toracolumbar, hipercifosis lumbar, enanismo desproporcionado caracterizado por deformidades cortas en el tronco y tórax, cuello y tórax cortos, manos en garra, artropatía de cadera, síndrome de túnel carpiano (Chalès & Guggenbuhl, 2017), otitis media recurrente, sordera, rinorrea, hidrocefalia, inteligencia normal, sin embargo, presentan deterioro mental progresivo que lleva a una rápida afectación de las habilidades sociales y de adaptación, el deterioro neurológico no responde al tratamiento enzimático (Beck, 2013; Gupta, Pandey, & Tripathi, 2015), paresia espástica, infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores, apnea del sueño, en pacientes jóvenes se presenta diarrea por afectación del sistema nervioso autónomo y de la mucosa intestinal (Burton & Giugliani, 2012). Los niños gravemente afectados son agresivos, hiperactivos.

En el corazón, se ha planteado la hipótesis de que la acumulación de dermatán sulfato es la principal causa de deformación y disfunción valvular, mientras que la acumulación de heparán sulfato es causante del aumento del grosor de las paredes especialmente del tabique (Brands et al., 2013). El hallazgo de afectación valvular desde los 3 meses muestra que la acumulación de glucosaminoglicanos empieza desde edades tempranas, incluso desde el útero.

Los hallazgos más documentados son regurgitación, estenosis, cambios morfológicos de las válvulas cardíacas principalmente la mitral y la aórtica, la regurgitación primaria causa remodelamiento y dilatación del ventrículo izquierdo e hipertrofia cardíaca (Wraith et al., 2008).

El electrocardiograma no refleja hipertrofia, posiblemente por la baja conductancia de los glucosaminoglicanos, por lo que no constituye una herramienta ideal para determinar alteraciones cardíacas en la mucopolisacaridosis (Brands et al., 2013).

1.5.4 Mucopolisacaridosis tipo III (Síndrome de Sanfilippo)

Existen 4 subtipos: A, B, C, D debido a la falta de heparán-N-sulfatasa (SGHS), alfa-N-acetilglucosaminidasa (NAGLU), alfa-glucosaminidasa acetil transferasa (HGSNAT) y N-acetilglucosamina-6-sulfatasa (GNS) respectivamente(Khan et al., 2017). El defecto en cualquiera de las enzimas compromete la degradación de heparán sulfato. La clínica se caracteriza por retraso neurológico y degeneración del sistema nervioso central, retraso del aprendizaje psicomotor. Usualmente a partir de los 4-6 años estos niños presentan hiperactividad, trastornos del sueño, cólera, agresividad, pánico(Suarez-Guerrero et al., 2016). La facie es tosca, pero de manera sutil, macroglosia, labio inferior evertido grueso, cejas pobladas, cabello grueso enmarañado, hirsutismo, hipoacusia, otitis, infecciones respiratorias. Son infrecuentes los signos clásicos de mucopolisacaridosis como retraso del crecimiento, visceromegalia por lo que su diagnóstico puede ser tardío desde el año hasta los 16 años(Feillet et al., 2016).

1.5.6 Mucopolisacaridosis tipo IV (Síndrome de Morquio)

Se presentan como resultado de la deficiencia de cualquiera de las dos enzimas N-acetilgalactosamina-6-sulfato-sulfatasa (GALNS) y Beta-galactosidasa (GLB1) que da como resultado dos subtipos: IV A y IV B que cursan con alteración del metabolismo del queratán y condroitín sulfato(Feillet et al., 2016).

A partir de los 3 años presentan manifestaciones, existe afectación del sistema osteoarticular y tejido de sostén, la inteligencia es normal, marcha de pato con tendencia a la caída, genu valgo, retraso estatural grave, tórax en quilla, tórax y trono cortos, escoliosis, hiperlaxitud articular, subluxación atlanto-axial, compresión medular cervical, pie plano(Chalès & Guggenbuhl, 2017), dismorfia facial, boca ancha, dientes hipoplásicos, opacidad corneal, pérdida de la audición, visceromegalia, afectación de las válvulas cardíacas.

1.5.7 Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

Se presenta por el déficit de la enzima N-acetil-galactosamina-4-sulfatasa, el diagnóstico se realiza a partir del año, el paciente presenta facies tosca, deformación esquelética, obstrucción de

las vías respiratorias, opacidad corneal, ceguera, hidrocefalia, hepato-esplenomegalia, hernia umbilical, contractura articular, la función neurocognitiva está conservada. En las formas menos graves de afectación pueden llegar a la octava década de vida(Conway, 2016).

1.5.8 Mucopolisacaridosis tipo VII (Síndrome de Sly)

Se dan como resultado del déficit de Beta-glucuronidasa, se caracteriza por la acumulación de ácido glucurónico. Sus principales características clínicas son: talla baja, macrocefalia, facies tosca, cara aplanada, aspecto edematoso de las manos y de los pies, pie equinovaro, cifosis, escoliosis, hepato-esplenomegalia, opacidad corneal, hipoplasia dental, hernia umbilical, hernia inguinal, retraso neurocognitivo, el hidrops fetal se presenta como una manifestación prenatal. Alcanzan hasta la quinta década de vida(Suarez-Guerrero et al., 2016).

1.5.9 Mucopolisacaridosis tipo IX (Síndrome de Natowicz)

Es una forma de mucopolisacaridosis extremadamente rara, debida al déficit de la enzima hialuronidasa, necesaria para la destrucción de ácido hialurónico, principal componente de la matriz extracelular. La literatura reporta un solo caso publicado de un paciente con baja estatura y múltiples masas periarticulares, quistes, infecciones recurrentes del oído, paladar hendido y masas de tejidos blandos(Khan et al., 2017).

Tabla 2-1: Clasificación de las mucopolisacaridosis

<i>Tipo</i>	Deficiencia de enzima lisosomal	Manifestaciones clínicas
<i>I</i>	Alfa-1-iduronidasa (IDUA)	Facies gruesa, estatura corta, disostosis múltiple, rigidez articular, compresión del cordón espinal, organomegalia, opacidad corneal, pérdida de la audición, enfermedad cardíaca/respiratoria y retardo mental si es severa.
<i>II</i>	Iduronato-2-sulfatasa (I2S)	Facies gruesa, estatura corta, disostosis múltiple, rigidez articular, compresión del cordón espinal, organomegalia, diarrea, piel áspera, degeneración retiniana pérdida de la audición, enfermedad cardíaca/respiratoria, retardo mental si es grave, no hay opacidad corneal.
<i>III</i>	A: heparán N-sulfatasa B: N-acetil-alfa-glucosaminidasa	

	C: acetil-CoA-alfa- N acetiltransferasa D: N-acetilgalactosamina 6 sulfato sulfatasa	Trastorno mental severo, comportamiento agresivo, trastornos del sueño, demencia, acompañado síntomas somáticos relativamente leves.
IV	A: N-acetil galactosamina 6 sulfato sulfatasa B: B-galactosidasa	Estatura corta, laxitud ligamentosa, hiper movilidad articular, disostosis múltiple, hipoplasia odontoide, cifoescoliosis, genu valgo, opacidad corneal, pérdida de la audición, enfermedad cardíaca, no hay deterioro mental
VI	N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa	Fascie gruesa, estatura corta, disostosis múltiple, laxitud articular, hipoplasia odontoide, cifoescoliosis, genu valgum, organomegalia, enfermedad cardíaca y respiratoria, no hay deterioro mental.
VII	B-glucoronidasa	Fascie gruesa, estatura corta, disostosis múltiple, laxitud articular, compresión del cordón espinal, hipoplasia odontoide, organomegalia, enfermedad cardíaca, opacidad corneal y leve deterioro mental.
IX	Hyaluronidasa	Estatura corta, poliartropatía, erosión acetabular, masas periarticulares de partes blandas con hinchazón dolorosa.

Fuente: (Noh & Lee, 2014)

1.6 Diagnóstico

El diagnóstico puede ser complejo, orientado inicialmente por la clínica, se sospecha en un niño con rasgos faciales toscos, visceromegalia, enfermedad ósea, anomalías o no del sistema nervioso central (Cimaz & La Torre, 2014; Muenzer, 2011; Noh & Lee, 2014), sin embargo, puede presentarse con clínica leve, según la gravedad y tipo de mucopolisacaridosis. Ante la sospecha deberá ser remitido inmediatamente a un especialista en genética, metabolismo o un centro de referencia para pruebas de laboratorio.

En pacientes que presentan un curso temprano de la enfermedad, será necesaria una evaluación química exhaustiva (Clarke et al., 2017). La medición de la concentración de glucosaminoglicanos urinarios, el fraccionamiento de glucosaminoglicanos mediante electroforesis o cromatografía y el diagnóstico definitivo requiere un ensayo de la actividad enzimática.

1.6.1 Determinación de glucosaminoglicanos urinarios y enzimología

Se encuentran aumentados en todas las formas de mucopolisacaridosis, excepto en la mucopolisacaridosis IV, (Cimaz & La Torre, 2014; Feillet et al., 2016; Muenzer, 2011) en la que mediante cromatografía se demuestra la presencia de queratán sulfato y mucopolisacaridosis IX

cuyo diagnóstico se basa en la determinación de ácido hialurónico específico. Las muestras de la primera orina de la mañana deben ser analizadas porque se encuentran más concentradas. La concentración de glucosaminoglicanos varía con la edad, los recién nacidos y bebés tienen concentraciones más altas que los niños mayores (Mitrovic et al., 2017).

Inicialmente se solicita la determinación cuantitativa que mide la elevación general de los glucosaminoglicanos en orina en comparación con sujetos de la misma edad y posteriormente determinación cualitativa que determina el tipo de glucosaminoglicano excretado (Chuang et al., 2014). Pueden presentarse resultados falsos negativos debido a la insuficiente sensibilidad de los ensayos o si la muestra se encuentra demasiado diluida.

1.6.2 Enzimas

El gold estándar para el diagnóstico definitivo es la determinación de la actividad enzimática. Típicamente medida en leucocitos plasmáticos, aunque hay laboratorios que pueden medirla en fibroblastos cultivados, plasma o suero (Kuiper et al., 2018).

La cantidad de enzima residual no determina siempre el fenotipo (Cimaz & La Torre, 2014).

Tabla 3-1: Diagnóstico de tipos mucopolisacaridosis

Tipo	Nombre	Enzima	GAG urinarios
MPS I H	Hurler	Alfa-L-iduronidasa	Heparán sulfato
MPS I HS	Hurler-Scheie		Dermatan sulfato
MPS I S	Scheie		
MPS II	Hunter	Iduronato sulfatasa	Heparán sulfato Dermatán sulfato
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparán-sulfato sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IIIB	Sanfilippo B	N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa	
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetil-CoA: alfa-glucosamina N-acetil transferasa	
MPS IIID	Sanfilippo D		

		N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	
MPS IV A	Morquio A	Galactosamina-6-sulfatasa	Queratán-sulfato
MPS IV B	Morquio B	B- galactosidasa	Condroitín-sulfato
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Arisulfatasa B	Condroitín-sulfato
MPS VII	Sly	B-glucuronidasa	Dermatán-sulfato Heparán-S condroitín-sulfato
MPS IX	Déficit de hialuronidasa	Hialuronidasa	Hialuronán-sulfato

Fuente: (Feillet et al., 2016)

1.7 Diagnóstico prenatal

La medición de la actividad enzimática en vellosidades coriónicas cultivadas o amniocitos puede ser utilizada en el diagnóstico prenatal, seguida de la secuenciación de genes para identificar la mutación causal. Se realiza cuando hay un historial familiar de mucopolisacaridosis(Champion, 2010; Palacios, garcía, & garcía-silva, 2008).

Otra indicación común es hidrops fetal que se encuentra asociada a desórdenes de almacenamiento lisosomal(Feillet et al., 2016; Noh & Lee, 2014).

1.7 Tratamiento

El manejo de la mucopolisacaridosis requiere evaluación periódica, atención de apoyo, manejo por un equipo clínico multidisciplinario, coordinado por un médico con experiencia en manejo de este tipo de trastornos y sus complicaciones sistémicas, idealmente en un centro de referencia(Feillet et al., 2016; Giugliani et al., 2016; Suarez-Guerrero et al., 2016).

Los principales objetivos terapéuticos son: Mejorar o enlentecer la evolución natural de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y su inserción en el ambiente social y laboral, proporcionar información clara sobre la enfermedad y sus complicaciones.

1.9 Tratamiento de soporte basado en la clínica

Está coordinado por un médico experimentado y un equipo completo de especialistas conformados por un fisioterapeuta, otorrinolaringólogo, oftalmólogo, psiquiatra, radiólogo, estomatólogo, genetista, hematólogo, neurólogo, gastroenterólogo, anestesista, cardiólogo, neumólogo, neurocirujano, cirujano ortopédico, terapeuta ocupacional, reumatólogo, que serán necesarios para el abordaje de las comorbilidades potenciales de este tipo de trastornos progresivos (Giugliani et al., 2016; Suarez-Guerrero et al., 2016).

Es de importancia conocer que estos pacientes tienen alto riesgo de complicaciones anestésicas y quirúrgicas por la acumulación de glucosaminoglicanos en la vía aérea, macroglosia, displasia odontoidea, susceptibilidad a infecciones respiratorias, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca, por lo que debe evitarse la anestesia general en lo posible (Clark, Sprung, Weingarten, & Warner, 2017).

Debido a la disminución en la calidad de vida de los pacientes, es fundamental la valoración y apoyo psicológico, en especial, en aquellos que tienen conservada la función neurológica y comprenden su enfermedad y la progresión (Feillet et al., 2016; Robinson & Roberts, 2017).

1.10 Tratamiento específico de la enfermedad

1.10.1 Terapia de reemplazo de enzimas

El objetivo es proporcionar al paciente la enzima activa que reemplace la enzima deficiente, de manera exógena a través de la terapia de reemplazo enzimático.

Es más eficaz cuando se administra en edades tempranas de la vida, antes del desarrollo del daño irreversible (Noh & Lee, 2014; Suarez-Guerrero et al., 2016). Los beneficios que incluye la terapia son mejorar la movilidad articular, función pulmonar y cardíaca conservada, hígado y bazo de tamaño normal, menor excreción de glucosaminoglicanos en la orina, en el crecimiento.

La terapia no cruza la barrera hematoencefálica a dosis establecidas, por lo que no se observa beneficios neurocognitivos(Dornelles et al., 2017).

En los últimos 10 años, la terapia de reemplazo hormonal con enzima humana recombinante para mucopolisacaridosis I, II, IV A y VI ha sido aprobada en Estados Unidos, Europa, y otros países como tratamiento de la mucopolisacaridosis(Mitrovic et al., 2017).

1.10.1.1 Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante con células hematopoyéticas o células madre del cordón umbilical se considera como tratamiento estándar en pacientes afectados por mucopolisacaridosis grave, en especial en aquellos que presentan deterioro neurocognitivo, debe ser realizado inmediatamente después del nacimiento, ya que el pronóstico neurocognitivo a largo plazo será determinado por el grado de afectación del sistema nervioso central al momento del trasplante.

Los mejores beneficios del trasplante son obtenidos en la enfermedad de Hurler(Kiely et al., 2017).

El éxito clínico depende de la edad del paciente al momento del trasplante, el grado de compromiso clínico, el estado cardiopulmonar, el estado neurológico, el tipo de donante y la capacidad de lograr un injerto estable sin desarrollar una enfermedad del injerto contra el huésped(Brands et al., 2013).

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada constituye un síndrome clínico complejo que presenta síntomas de insuficiencia cardíaca tradicional, caracterizada por aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, pero con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, los mecanismos que la inducen aún son desconocidos(Redfield, 2016).

Los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca son inespecíficos, sin embargo, en algunos pacientes se puede manifestar con disnea de esfuerzo “inexplicable”(Rose-Jones, Rommel, & Chang, 2014).

La estructura y función cardíaca anormal debe ser confirmada mediante ecocardiografía, electrocardiografía, radiografía de tórax y medición de niveles de péptidos natriuréticos(Rose-Jones et al., 2014).

Los medicamentos respaldados por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana de Cardiología para el tratamiento incluyen: diuréticos, beta- bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina y ácidos grasos omega 3(Reddy, Carter, Obokata, Redfield, & Borlaug, 2018).

2 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 26 años, mestizo, soltero, lateralidad diestra, tipo se sangre ORH +, católico, nacido y residente en Pastaza (Santa Clara), instrucción superior, ocupación psicólogo clínico. Sus hábitos en la alimentación se basan en no consumir carnes rojas, ni contenido graso, sin sal, sin azúcar. Con antecedentes patológicos familiares de: DIABETES MELLITUS abuela paterna y antecedentes patológicos personales de: FRACTURA DE FÉMUR IZQUIERDO a los 3 años en accidente de tránsito, en su infancia se detecta un soplo mitral por lo que es enviado a cardiología en un hospital de tercer nivel en donde es diagnosticado de SÍNDROME DE HUNTER por determinación enzimática, HIPERTENSIÓN ARTERIAL diagnosticadas hace 21 años en tratamiento con enalapril 5 miligramos diario, ADENOIDECTOMÍA hace 20 años, miopía diagnosticada a los 16 años, HERNIORRAFÍA VENTRAL hace 6 años, HIPOACUSIA PROGRESIVA que requiere un audífono intraauricular en el oído izquierdo hace 3 años, hernioplastia y herniorrafía por HERNIA VENTRAL INCISIONAL incarcerationada de 15 centímetros hace 2 años, infecciones respiratorias frecuentes desde la infancia, es alérgico a acetaminofén, al polvo, a los mariscos, frecuentes afecciones gastrointestinales como diarrea y vómito. Acude con cuadro de disnea de esfuerzo que ha ido progresando en intensidad y frecuencia, además refiere ORTOPNEA y al examen físico se constató sibilancias diseminadas durante los cuadros disneicos que fueron interpretadas como crisis asmáticas y tratadas con fármacos broncodilatadores por la especialidad de medicina interna.

Examen físico

Signos vitales

Tensión arterial: 118/70

Frecuencia cardíaca: 72

Frecuencia respiratoria: 21

Temperatura: 36. 5°

Saturación: 98

Medidas antropométricas

Talla: 120 centímetros

Peso: 30 kilos

IMC: 20.83

Facies tosca, cabeza normocefálica, en cuero cabelludo presencia de placas blanquecinas en la región occipital, cabello delgado, quebradizo, se desprende a la tracción suave, cara gruesa, piel rubicunda, ojos pequeños, nariz ancha, pabellón auricular de implantación normal, labios gruesos, macroglosia, orofaringe de difícil visualización, congestiva, eritematosa, no purulenta, hipoplasia dental, ausencia de algunas piezas dentales.

Cuello: Piel presencia de acantosis nigricans, corto, movilidad disminuida, sin adenopatías

Tórax: Pectus excavatum, expansibilidad conservada, Foco mitral: se palpa frémito, se ausculta soplo holosistólico grado IV/VI con irradiación a axila, escape en posición aórtica.

Pulmones: Adecuada entrada de aire, se ausculta sibilancias diseminadas en ambos campos pulmonares.

Abdomen: Globoso, la piel es delgada, músculos hipotónicos, además presencia de cicatriz de aproximadamente 15 centímetros desde el ombligo hacia epigastrio, se palpa hepatomegalia y esplenomegalia, ruidos hidroaéreos conservados.

Extremidades superiores: Simétricas, no edematosas, en manos dedos en garra, dolor a la extensión.

Extremidades inferiores: Simétricas, cortas, no edematosas, pies pequeños, normales.

Es valorado por consulta externa de medicina interna con el diagnóstico de crisis asmática, tratadas con fármacos broncodilatadores.

El paciente no mejora su condición, presenta disminución de su clase funcional y taquicardia sinusal por lo que se consulta al servicio de Cardiología, se decide realizar ecocardiograma que reporta función sistólica conservada con fracción de eyección 76%, disfunción diastólica tipo 2 con reversión del patrón pseudonormalizado con maniobra de Valsalva y tiempo de relajación isovolumétrica acortado. Además, se observa valvas de la válvula mitral y aórtica deformadas, engrosadas, que no coaptan adecuadamente, presenta una insuficiencia aórtica moderada y una insuficiencia mitral severa con jet excéntrico dirigido hacia el septum interauricular y que alcanza las venas pulmonares.

Se decide comenzar tratamiento con diltiazem 60 miligramos cada 12 horas y clortalidona 50 miligramos diarios. Evolutivamente el paciente mejora su clase funcional y desaparecen las crisis de sibilancias por lo que se abandona el tratamiento broncodilatador.

3 EVOLUCIÓN DEL PACIENTE POR CONSULTA EXTERNA

- 8 de marzo de 2018

Paciente acude en condiciones clínicas y hemodinámicas estables, presión arterial en valores normales, no ha presentado cuadros de dificultad respiratoria, la disnea ha disminuido progresivamente, adecuada respuesta al tratamiento.

4 DISCUSIÓN

Las mucopolisacaridososis son trastornos recesivos en su mayoría, sin embargo el tipo II presenta la particularidad de ser de transmisión recesiva ligada al cromosoma X (Burton & Giugliani, 2012), en nuestro caso se presenta en un paciente de sexo masculino, sin embargo, la enfermedad no se presentó en su hermano. Las características clínicas de la mucopolisacaridososis tipo II distinguen dos formas de afectación: tipo A la forma más severa que cursa con afectación neurológica y multiorgánica que no superan la segunda década de vida y tipo B moderada que no presenta deterioro neurológico y la afectación visceral y ósea permite alcanzar la edad adulta, el paciente descrito presenta la forma de afectación moderada.

Tomando en cuenta el alto impacto que tienen estas patologías en el paciente, su familia y la sociedad, el diagnóstico temprano es fundamental (Feillet et al., 2016), basado inicialmente en la sospecha clínica, y posteriormente confirmada por laboratorio, en nuestro caso el diagnóstico fue en la niñez como hallazgo casual secundario a una fractura de fémur durante un accidente de tránsito, es valorado por el genetista en un hospital de tercer nivel que solicita pruebas diagnósticas complementarias, siendo confirmada la mucopolisacaridososis tipo II por enzimología.

Los avances en el tratamiento de la mucopolisacaridososis, tienen como objetivo disminuir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida (Suarez-Guerrero et al., 2016), a través de la terapia de remplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas. En nuestro caso no hubo acceso al tratamiento específico, el tratamiento se ha basado en cuidados paliativos de la enfermedad con el manejo de un equipo multidisciplinario, ha presentado una evolución natural de la enfermedad con afectación multisistémica y diversas intervenciones quirúrgicas por complicaciones propias de la evolución de la patología.

Es frecuente el hallazgo en las mucopolisacaridososis de engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica por la acumulación de mucopolisacáridos, la malformación de la válvula mitral causa obstrucción del vaciado de la aurícula izquierda generando aumento de la presión venoso-capilar pulmonar, con posterior extravasación del plasma hacia el intersticio del pulmón, se genera edema peribronquial que clínicamente se presenta con disnea, tos y sibilancias (“Arcada mitral, causa silente de sibilancias recurrentes en la infancia. Caso clínico,” 2015). Este cuadro clínico presente en un paciente con tendencia a infecciones respiratorias recurrentes orienta como etiología

probable un cuadro de hiperreactividad bronquial o asma, por lo que inician tratamiento con un beta-2-adrenérgico selectivo de acción corta, sin mejoría del cuadro clínico. El paciente fue evaluado mediante un electrocardiograma con hallazgos de taquicardia sinusal y un ecocardiograma que mostró engrosamiento y deformación de las válvulas mitral y aórtica, que genera insuficiencias severa y moderada respectivamente y una disfunción diastólica grado II, por lo que teniendo en cuenta que presenta signos de insuficiencia cardíaca, se plantea el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Se inician tratamiento con un diurético tiazídico que disminuye el edema y un calcio-antagonista que disminuye la resistencia vascular periférica, también disminuye la poscarga, la tensión intraventricular y mejora la función diastólica, presenta adecuada respuesta al tratamiento y mejoría clínica de su sintomatología permitiendo retirar el tratamiento broncodilatador. En el seguimiento de los últimos 6 meses el paciente se ha mantenido estable en su clase funcional y su condición cardiovascular.

CONCLUSIONES

Desde su descubrimiento, las mucopolisacaridoses, siguen siendo enfermedades raras, con una baja prevalencia en la población mundial, tienen gran morbilidad, sin embargo, constituyen patologías infrecuentes en la atención hospitalaria.

La acumulación progresiva de glucosaminoglicanos causa afectación multiorgánica y sistémica, con deterioro en la calidad de vida del paciente, por lo que es fundamental el diagnóstico oportuno y el tratamiento inmediato.

Se presentó un paciente en su segunda década de vida, con evolución natural de la enfermedad, que no recibe el tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático y/o trasplante de células madre eritropoyéticas, presenta clínica de larga evolución de sibilancias, que inicialmente impresiona un cuadro de broncoespasmo, sin mejoría ante el tratamiento. Una de las complicaciones frecuentes en las mucopolisacaridoses, son las valvulopatías cardíacas, por lo que es valorado mediante un ecocardiograma, con el hallazgo sugerente de afectación y disfunción cardíaca diastólica, se cambia el tratamiento para mejorar la función cardíaca, con adecuada respuesta al tratamiento y mejoría clínica notable.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

El paciente es un psicólogo clínico, que conoce todas las complicaciones de su enfermedad, vive con sus padres, tiene una buena relación con sus padres, lo acompañan a los controles con su médico de cabecera. Tiene la expectativa de vivir hasta los 50 años.

BIBLIOGRAFÍA

- A., J. F. C., & Giugliani, R. (2015). ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(4), 483–486. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.022>
- Alonzo-Rojo, A., García-Ortiz, J. E., Ortiz-Aranda, M., Gallegos-Arreola, M. P., & Figuera-Villanueva, L. E. (2017). Clinical features of Mexican patients with Mucopolysaccharidosis type I. *Genetics and Molecular Research*, 16(3). <https://doi.org/10.4238/gmr16032602>
- Arcada mitral, causa silente de sibilancias recurrentes en la infancia. Caso clínico. (2015). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 113(6). <https://doi.org/10.5546/aap.2015.e317>
- Beck, M. (2013). Hunter Syndrome. In *Brenner's Encyclopedia of Genetics* (pp. 565–567). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00747-6>
- Bellettato, C. M., Hubert, L., Scarpa, M., & Wangler, M. F. (2018). Inborn Errors of Metabolism Involving Complex Molecules. *Pediatric Clinics of North America*, 65(2), 353–373. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.011>
- Brands, M. M. M. G., Frohn-Mulder, I. M., Hagemans, M. L. C., Hop, W. C. J., Oussoren, E., Helbing, W. A., & van der Ploeg, A. T. (2013). Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(2), 227–234. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9444-z>
- Burton, B. K., & Giugliani, R. (2012). Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *European Journal of Pediatrics*, 171(4), 631–639. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1703-y>
- Chalès, G., & Guggenbuhl, P. (2017). Mucopolisacaridosis y oligosacaridosis: manifestaciones osteoarticulares. *EMC - Aparato Locomotor*, 50(3), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(17\)86070-6](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(17)86070-6)
- Champion, M. (2010). An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 95(2), 40–46. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.151183>

- Chan, M. O., Sen, E. S., Hardy, E., Hensman, P., Wraith, E., Jones, S., ... Foster, H. E. (2014). Assessment of musculoskeletal abnormalities in children with mucopolysaccharidoses using pGALS. *Pediatric Rheumatology*, 12(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-32>
- Chuang, C.-K., Lin, H.-Y., Wang, T.-J., Tsai, C.-C., Liu, H.-L., & Lin, S.-P. (2014). A modified liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for predominant disaccharide units of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0135-3>
- Cimaz, R., & La Torre, F. (2014). Mucopolysaccharidoses. *Current Rheumatology Reports*, 16(1). <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0389-0>
- Clark, B. M., Sprung, J., Weingarten, T. N., & Warner, M. E. (2017). Airway management changes in patients with mucopolysaccharidoses: the role of video laryngoscopy. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, 64(9), 981–982. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-0906-0>
- Clarke, L. A., Atherton, A. M., Burton, B. K., Day-Salvatore, D. L., Kaplan, P., Leslie, N. D., ... Muenzer, J. (2017). Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *The Journal of Pediatrics*, 182, 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.036>
- Conway, R. (2016). The Mucopolysaccharidoses. In I. L. Rubin, J. Merrick, D. E. Greydanus, & D. R. Patel (Eds.), *Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan* (pp. 641–657). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18096-0_56
- Coppa, G. V., Gabrielli, O., Zampini, L., Maccari, F., Mantovani, V., Galeazzi, T., ... Volpi, N. (2015). Mental retardation in mucopolysaccharidoses correlates with high molecular weight urinary heparan sulphate derived glucosamine. *Metabolic Brain Disease*, 30(6), 1343–1348. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9684-y>
- Deodato, F., Boenzi, S., Rizzo, C., Abeni, D., Caviglia, S., Picca, S., ... Dionisi-Vici, C. (2007). Inborn errors of metabolism: an update on epidemiology and on neonatal-onset hyperammonemia. *Acta Paediatrica*, 93, 18–21. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03050.x>
- Dornelles, A. D., Artigalás, O., da Silva, A. A., Ardila, D. L. V., Alegria, T., Pereira, T. V., ... Schwartz, I. V. D. (2017). Efficacy and safety of intravenous laronidase for

- mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(8), e0184065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>
- El-Hattab, A. W. (2015). Inborn Errors of Metabolism. *Clinics in Perinatology*, 42(2), 413–439. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.02.010>
- Feillet, F., Wiedemann, A., Jeannesson, E., Jaussaud, R., & Journeau, P. (2016). Mucopolisacaridosis. *EMC - Pediatría*, 51(3), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(16\)78912-8](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(16)78912-8)
- Fiorenza, M. T., Moro, E., & Erickson, R. P. (2018). The pathogenesis of lysosomal storage disorders: beyond the engorgement of lysosomes to abnormal development and neuroinflammation. *Human Molecular Genetics*, 27(R2), R119–R129. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy155>
- Giugliani, R., Federhen, A., Vairo, F., Vanzella, C., Pasqualim, G., da Silva, L. M. R., ... Baldo, G. (2016). Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 21(1), 9–26. <https://doi.org/10.1517/14728214.2016.1123690>
- Gonzalez, E. A., Martins, G. R., Tavares, A. M. V., Viegas, M., Poletto, E., Giugliani, R., ... Baldo, G. (2018). Cathepsin B inhibition attenuates cardiovascular pathology in mucopolysaccharidosis I mice. *Life Sciences*, 196, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.020>
- González-Gutiérrez-Solana, L., Guillén-Navarro, E., del Toro, M., Dalmau, J., González-Meneses, A., & Couce, M. L. (2018). Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus. *Medicine*, 97(29), e11246. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011246>
- Gupta, R., Pandey, C. B., & Tripathi, S. (2015). Mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome) – A clinical case report. *Journal of Indian College of Cardiology*, 5(1), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2014.07.004>
- John, R. M., Hunter, D., & Swanton, R. H. (1990). Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Archives of Disease in Childhood*, 65(7), 746–749. <https://doi.org/10.1136/ad.65.7.746>
- Johnson, B. A., Dajnoki, A., & Bodamer, O. A. (2015). Diagnosing Lysosomal Storage Disorders: Mucopolysaccharidosis Type I: Diagnosing Mucopolysaccharidosis Type I. In J. L. Haines, B. R. Korf, C. C. Morton, C. E. Seidman, J. G. Seidman, & D. R. Smith (Eds.),

Current Protocols in Human Genetics (pp. 17.17.1-17.17.8). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1717s84>

- Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M., ... Tomatsu, S. (2017). Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(3), 227–240. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
- Kiely, B. T., Kohler, J. L., Coletti, H. Y., Poe, M. D., & Escolar, M. L. (2017). Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0583-7>
- Kuiper, G.-A., Meijer, O. L. M., Langereis, E. J., & Wijburg, F. A. (2018). Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0733-y>
- Martínez-Quintana, E., & Rodríguez-González, F. (2013). Mucopolysaccharidosis Type II and the G374sp Mutation. *Molecular Syndromology*. <https://doi.org/10.1159/000346842>
- Matern, D., Gavrilov, D., Oglesbee, D., Raymond, K., Rinaldo, P., & Tortorelli, S. (2015). Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Seminars in Perinatology*, 39(3), 206–216. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.005>
- Mitrovic, S., Gouze, H., Gossec, L., Schaefferbeke, T., & Fautrel, B. (2017). Mucopolysaccharidoses seen in adults in rheumatology. *Joint Bone Spine*, 84(6), 663–670. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.01.008>
- Muenzer, J. (2011). Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*, 50(suppl 5), v4–v12. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker394>
- Noh, H., & Lee, J. I. (2014). Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(3), 215–224. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12136>
- Oussoren, E., Mathijssen, I. M. J., Wagenmakers, M., Verdijk, R. M., Bredero-Boelhouwer, H. H., van Veelen-Vincent, M.-L. C., ... Langeveld, M. (2018). Craniosynostosis affects the majority of mucopolysaccharidosis patients and can contribute to increased intracranial pressure. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0212-1>
- Palacios, A., garcía, Ó., & garcía-silva, M. T. (2008). Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *Anales de Pediatría Continuada*, 6(6), 347–352. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(08\)75600-2](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(08)75600-2)

- Parini, R., Deodato, F., Di Rocco, M., Lanino, E., Locatelli, F., Messina, C., ... Scarpa, M. (2017). Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0662-9>
- Reddy, Y. N. V., Carter, R. E., Obokata, M., Redfield, M. M., & Borlaug, B. A. (2018). A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 138(9), 861–870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- Redfield, M. M. (2016). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1868–1877. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1511175>
- Rivera Vega, M. R., García Vidaña, H., Pacheco Cuéllar, G., & Cuevas-Covarrubias, S. A. (2017). A case report of a patient with mucopolysaccharidosis type II. *Revista Médica Del Hospital General de México*, 80(2), 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.08.004>
- Robinson, C. R., & Roberts, W. C. (2017). Outcome of Combined Mitral and Aortic Valve Replacement in Adults With Mucopolysaccharidosis (the Hurler Syndrome). *The American Journal of Cardiology*, 120(11), 2113–2118. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.001>
- Rose-Jones, L. J., Rommel, J. J., & Chang, P. P. (2014). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiology Clinics*, 32(1), 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.006>
- Saudubray, J.-M., & Garcia-Cazorla, À. (2018). Inborn Errors of Metabolism Overview. *Pediatric Clinics of North America*, 65(2), 179–208. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.002>
- Suarez-Guerrero, J. L., Gómez Higuera, P. J. I., Arias Flórez, J. S., & Contreras-García, G. A. (2016). Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(4), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004>
- Wraith, J. E., Scarpa, M., Beck, M., Bodamer, O. A., De Meirleir, L., Guffon, N., ... Zeman, J. (2008). Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics*, 167(3), 267–277. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>

ANEXOS

ANEXO A. FENOTIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II (SÍNDROME DE HUNTER)

A.- Facies tosca

B.- Anomalías de la dentición

C.- Manos en garra



ANEXO B. DIAGNÓSTICO: DETERMINACIÓN ENZIMÁTICA

Universidad de
Los Andes
Facultad de Ciencias

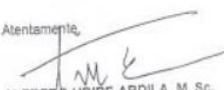
NOMBRE DEL PACIENTE: JEIS [REDACTED] REG. 12358
MÉDICO REMITENTE: DR. (A) PABLO VILLAMIZAR TINAJERO - QUITO
RECEPCIÓN DE MUESTRA: 03/05/2011
FECHA DE REPORTE: 31/05/2011

ESTUDIO ENZIMÁTICO

ENZIMA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA	MUESTRA
ALFA-L-IDURONIDASA	7.89	4-16 nmol/mg Proteína/ Hora	LEUCOCITOS
ARILSULFATASA B	165.09	115 - 226 nmol/mg Proteína/ H	LEUCOCITOS
IDURONATO SULFATASA	0.21	*9.5 - 35.2 nmol/mg Proteína/ Hora	LEUCOCITOS

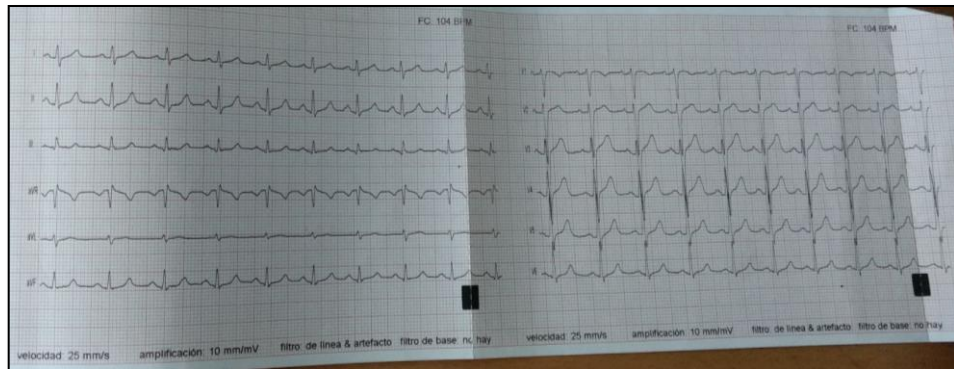
*VALOR DE REFERENCIA EN EVALUACIÓN

OBSERVACIONES: RESULTADO COMPATIBLE CON MPS II O SÍNDROME DE HUNTER.

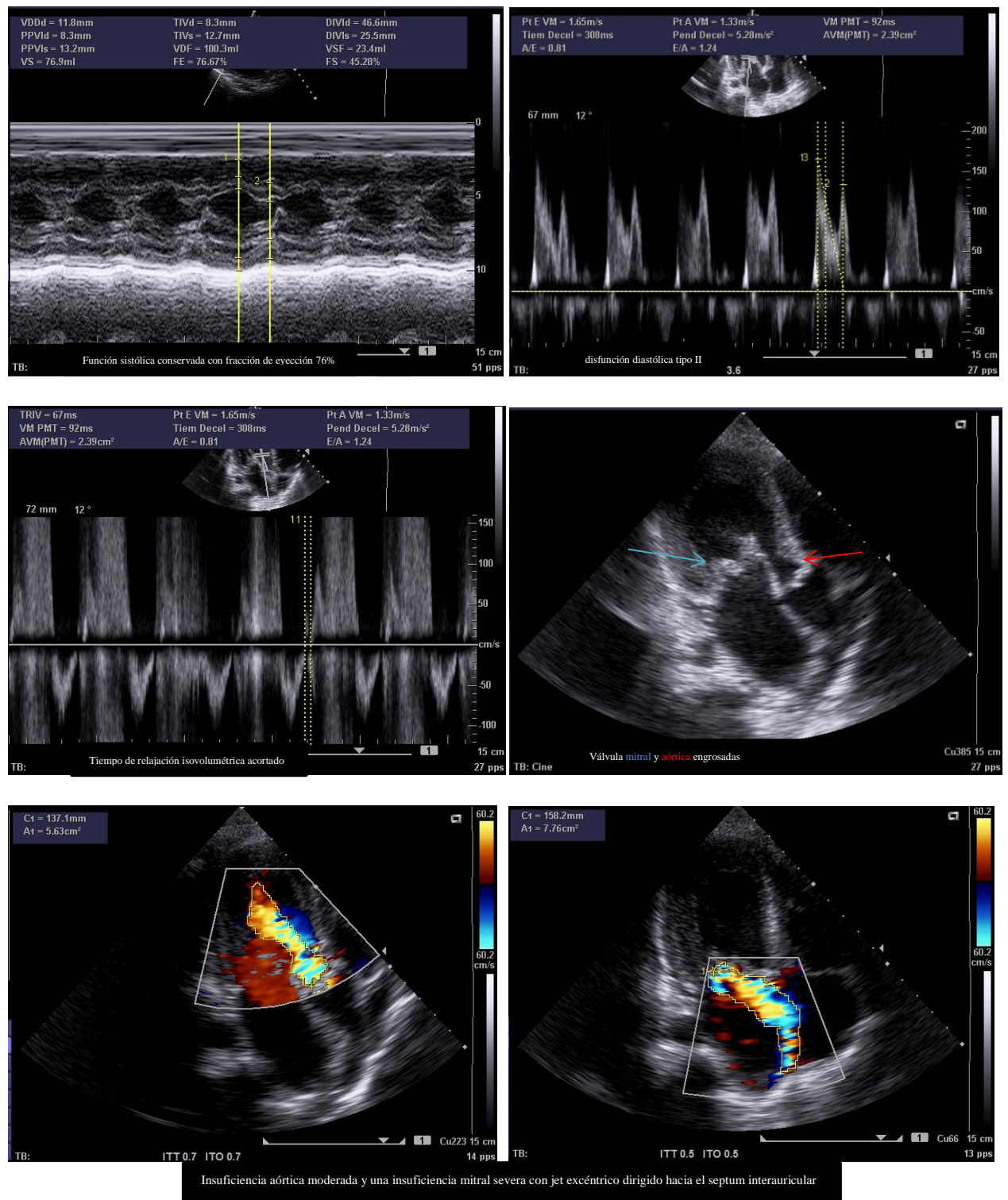
Atentamente,

ALFREDO URIBE ARDILA, M. Sc.
DIRECTOR

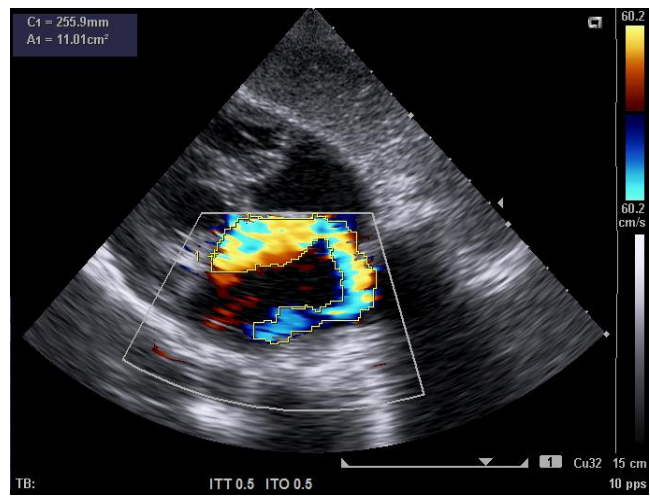
ANEXO C. ELECTROCARDIOGRAMA

Hallazgos: Taquicardia Sinusal



ANEXO D. ECGARDIOGRAMA





Consentimiento informado

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Formulario de consentimiento Informado

Yo Gerson Dwan Ayerces..... doy mi consentimiento para
información sobre mi hijo o pupilo / mi pariente que se publicará en
.....

Entiendo que la información se publicará sin mi / mi hijo o pupilo del / de mi pariente unida,
pero que el anonimato completo no puede ser garantizada.
Entiendo que el texto y las imágenes o videos publicados en el artículo estarán disponibles

gratuitamente en Internet y puede ser visto por el público en general.

Las imágenes, videos y texto también pueden aparecer en otros sitios web o en la impresión,
puede ser traducido a otros idiomas o utilizado con fines educacionales.

Se me ha ofrecido la oportunidad de leer el manuscrito.

La firma de este formulario de consentimiento no quita mis derechos a la
privacidad.

Nombre Gerson Dwan.....

Fecha 13-11-2017.....

Firmado [Firma].....

Nombre del autor Isabel Riquelme.....

Fecha 13-11-2017.....

Firma [Firma].....